

BUNDEREPUBLIK DEUTSCHLAND

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 12 NOV 2003
WIPO PCT

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 51 963.3
Anmeldetag: 08. November 2002
Anmelder/Inhaber: LTS Lohmann Therapie-Systeme AG,
Andernach/DE
Bezeichnung: Transmucosale pharmazeutische
Darreichungsform
IPC: A 61 K 9/26

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 31. Juli 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Stech

Transmucosale pharmazeutische Darreichungsform

Die Erfindung bezieht sich auf vorzugsweise flächenförmige, in wässriger Umgebung flüssig kristalline Strukturen bzw. Phasen bildende

- 5 Darreichungsformen, insbesondere orale Darreichungsformen, mittels derer eine gesteuerte Resorption von Wirkstoffen in der Mundhöhle, insbesondere in den nicht keratinisierten Bereichen ermöglicht wird, und die eine Matrix auf der Basis von Phospholipiden als Grundsubstanzen aufweisen. Insbesondere bezieht sich die Erfindung auf Darreichungsformen der genannten Art, welche in Form von
- 10 Oblaten („wafer“) gestaltet sind. Ferner schließt die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung solcher Darreichungsformen mit ein.

- Die Erfindung ermöglicht die gesteuerte Abgabe eines großen Spektrums von Wirkstoffen an die Mundschleimhaut, z. B. die Abgabe von Wirkstoffen, die im
- 15 ZNS (zentrales Nervensystem), im kardiovaskulären System, im Muskel- und Skelettsystem und im Respirationssystem des menschlichen Körpers wirksam sind, ferner solche, die als Antiinfektiva, als Antibiotika sowie als Hormone wirksam sind.

- 20 Als bevorzugte Wirkstoffe für die erfindungsgemäße Darreichungsform kommen solche infrage, die geeignet sind für die Behandlung von Suchtmittelmissbrauch (drug abuse) bzw. Suchtmittelabhängigkeit (drug dependence), insbesondere für die Behandlung von Nikotin- und Alkoholabhängigkeit unterschiedlicher Genese. Für diese Indikation sind insbesondere die im folgenden aufgeführten Substanzen
- 25 bzw. Substanzklassen geeignet:

7-Azabicyclo (2.2.1)-heptan und -hepten sowie deren Derivate; Ebibatidin und Derivate; kondensierte Indol-Derivate; Benzyliden und Cinnamyliden-Annabasiene; Mecamylamin, Hypericin, Bupropion und der Wirkstoff CP-52655, sowie die Säureadditionssalze der oben aufgeführten Substanzen.

- 30 Die Wirkstoffe, ihre Herstellung sowie ihre pharmakologische Wirkung ist beschrieben in den folgenden US-Patentschriften:

US 6,255,490; US 6,177, 451; US 6,117,889; US 5,998,409; US 5,977,144

Pharmazeutische Darreichungsformen, z. B. Buccal- und Sublingualtabletten, die Wirkstoffe im Mundraum freisetzen, welche dann über die Mundschleimhaut resorbiert werden, sind in vielerlei Hinsicht vorteilhaft. Sie erleichtern die orale Verabreichung von Medikamenten an gewisse Patienten, denen die Einnahme anderer oraler Arzneiformen- z.B. aufgrund von Schluckbeschwerden- Schwierigkeiten bereitet. Da die Resorption über die Mundschleimhaut und unter Umgehung der Magen-Darm-Passage erfolgt, ist ein rascher Wirkungseintritt und eine hohe Wirkstoffausnutzung gewährleistet. Als orale Arzneiformen, welche die vorstehend genannten Eigenschaften aufweisen, kommen neben Sublingual- oder Buccaltabletten auch flächenförmige, oblatenartige Darreichungsformen (auch „Wafer“ genannt) in Betracht. Diese zeichnen sich aufgrund ihrer geringen Schichtdicke und raschen Zerfallsfähigkeit oder Auflösbarkeit insbesondere zur raschen Freisetzung von Medikamenten und anderen Wirkstoffen im Mundraum aus. In der Regel sind solche oblatenartigen Arzneiformen aus filmbildenden, wasserlöslichen Polymeren, z. B. bestimmten Cellulosederivaten aufgebaut. Bei Kontakt mit Wasser bzw. Speichel zerfällt die durch die Polymere gebildete Matrix-Struktur des „Wafers“ bzw. löst sich diese Struktur auf und die in ihr befindlichen Wirkstoffe werden freigesetzt. Der Eintritt und der zeitliche Verlauf der Wirkstofffreisetzung hängt in hohem Masse von der Dicke der Arzneiform (des „Wafers“) und von der Art der Matrix-Struktur ab. Die Struktur der Matrix bestimmt die Freisetzung (Profil); die Art des Polymers, bzw. die Art und Zusammensetzung der Polymermischung bestimmt die Haftung an der Schleimhaut. Folglich wird die Dicke solcher Darreichungsformen wesentlich durch die Art und Menge des Wirkstoffes bedingt, den sie enthalten und freisetzen sollen. Mit zunehmender Dicke wird der Zerfall bzw. die Auflösung des „Wafers“ entsprechend verlangsamt. Insbesondere dickere „Wafer“, aber auch solche mit einer relativ geringen Dicke, neigen aufgrund ihrer flächigen, glatten Form und des verzögerten Zerfalls dazu, am Gaumen oder an anderen Schleimhautoberflächen des Mundraums anzuhaften und festzukleben. Dies ist einerseits durch die sich oberflächlich lösenden Polymerschichten bedingt.

In DE-A-100 32 456 und DE-A-101 07 659 werden „Wafer“ beschrieben, die bewusst eine verringerte Tendenz zum Anhaften oder Festhalten an die Mundschleimhaut aufweisen und eine beschleunigte Freisetzung des Wirkstoffes zum Ziel haben.

- 5 Die Verweildauer dieser Darreichungsformen am Applikationsort (z. B. Mundraum), bzw. die Zerfallszeit, liegt vorzugsweise im Bereich von 5 sec bis 1 min, stärker bevorzugt im Bereich von 5 s bis 1 min, und am meisten bevorzugt im Bereich von 10 sec bis 30 sec. Die Matrix dieser Darreichungsformen enthält als Grundsubstanzen ein wasserlösliches Polymer oder Mischungen solcher
- 10 Polymere. Dabei werden bevorzugt synthetische oder teilsynthetische Polymere oder Biopolymere natürlichen Ursprungs verwendet, die filmbildend und wasserlöslich sind und/oder die sich z. B. auch zur Schaumbildung eignen. Als besonders geeignete Träger (Matrix) werden hier Polymere, die vorzugsweise aus der Gruppe ausgewählt sind, welche Cellulosederivate, Polyvinylalkohol,
- 15 Polyacrylate und Polyvinylpyrrolidon umfasst, beschrieben. Unter den Cellulosederivaten werden Hydroxypropylmethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxymethylcellulose und Methylcellulose besonders bevorzugt, sowie andere substituierte Cellulose-Derivate. Ebenfalls bevorzugt werden hier wasserlösliche Polysaccharide, die
- 20 pflanzlichen, mikrobiellen oder synthetischen Ursprungs sind, insbesondere solche Polysaccharide die keine Cellulosederivate sind, wie z. B. Pullulan, Xanthan, Alginate, Dextrane, Agar-Agar, Pektine und Carrageen. Ferner sind auch Proteine, vorzugsweise Gelatine oder andere gelbildende Proteine sowie Proteinhydrolysate benannt. Zu den in oben aufgeführten Patenten bzw. Offenlegungsschriften
- 25 geeigneten Trägermaterialien gehören ebenfalls Caseinate, Molke und pflanzliche Proteine, Gelatine sowie (Hühner-) Eiweiß und Mischungen davon

- Aus EP-B-0 450 141 ist ein Trägermaterial zur Verabreichung von Wirkstoffen bekannt, welches eine solche Zusammensetzung hat, dass es sich nach oraler
- 30 Aufnahme bei Kontakt mit Speichel rasch auflöst. Es handelt sich dabei um einen porösen dehydratisierten sklettartigen Trägerstoff, insbesondere auf der Basis von

Proteinen, Polysacchariden und/oder Phospholipiden, wie z. B. Lecithin, wobei aber eine Spezifizierung des genannten Lecithins nicht angegeben wird.

Die beschriebenen Gelatine-Polysaccharid-Träger können auch in Form von Oblaten verwendet werden.

- 5 Die Trägerstoffe werden spätestens bei Kontakt mit Speichel rehydratisiert und erhalten dadurch eine klebrige Oberfläche, welche eine Haftung der Darreichungsform im Mundraum bewirkt.

10 Die im genannten Stand der Technik beschriebenen „Wafer“-Systeme und deren physikalisch-chemischer Aufbau besitzen den Nachteil, dass

1. sie sich schnell auflösen und so ein Wirkstoff-Mucosakontakt über einen längeren Zeitraum zwecks Resorption des Wirkstoffes im Mundbereich nicht bzw. nur zum sehr geringen Anteil gegeben ist,
2. die Matrix, auch wenn diese über einen längeren Kontakt zur Mucosa aufrecht
15 erhält, nur als nicht penetrationsfördernder Gerüstbildner wirkt.

Diese Eigenschaften sind nachteilig für die mucosale Verabreichung von Wirkstoffen, welche schnell absorbiert werden müssen, d. h. einen raschen Wirkungseintritt erfordern und gleichzeitig über einen längeren Zeitraum einen konstanten Blutspiegel gewährleisten müssen. Solche Wirkstoffe sind
20 insbesondere die oben genannten zur Behandlung des Missbrauchs von Suchtmitteln und deren Abhängigkeit von diesen geeigneten Substanzen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, ein flächenförmiges bzw. „Wafer“-artiges Darreichungssystem anzubieten, welches

- 25 1. auf der Mundschleimhaut insbesondere im Bereich des Frenulums, des ventralen Zungenbereichs oder im „floor of mouth“, d. h. dem nicht keratinisierten Bereich der Mundhöhle über einen längeren Zeitraum haftet,
2. den Wirkstoff in einer Form zur Verfügung hält, die sowohl eine rasche als auch über einen längeren Zeitraum konstante Resorption im Mundbereich
30 ermöglicht,
3. geschmacksneutral ist bzw. Geschmacksneutralität vermittelt.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, dass der Grundkörper der transmucosalen Darreichungsform aus einer festen Lösung des Wirkstoffes

- a) in einem Phosphatidylcholin, dessen Fettsäurereste zu mindestens 90 % gesättigt sind, oder
- 5 b) in einer Mischung des unter a) genannten Phosphatidylcholins mit einem Copolymer der Maleinsäure mit einem Alkylvinylether besteht.

- Der Grundkörper gemäß a) und b) kann zusätzlich weitere pharmazeutisch
- 10 verträgliche Hilfs- und Zusatzstoffe, z. B. ein Polyvinylpyrrolidon mittlerer Kettenlänge enthalten, welches auch dazu dient, den Geschmack der erfindungsgemäßen Darreichungsform zu verbessern.

- Für die erfindungsgemäße Darreichungsform als geeignet haben sich
- 15 insbesondere die Phosphatidylcholinfraktionen Epikuron 180 bzw. Epikuron 180H erwiesen.

- In reinem Alkohol gelöst lassen sich mit diesen Phosphatidylcholinen durch Trocknung feste transparente Filme herstellen, in denen der Wirkstoff als feste
- 20 Lösung vorliegt. Diese Filme haften ausreichend lange auf der Mundschleimhaut. Bei Wasserzutritt zu diesen Filmen treten aus der Filmoberfläche myelinartige Strukturen aus, in denen der Wirkstoff weiterhin gelöst ist. Hierbei handelt es sich nicht um vesikuläre Wirkstoff- „gekapselte“ mikroskopische Einheiten, sondern um lamellare Mesophasen, in deren lamellaren Bereichen der Wirkstoff molekular
 - 25 vorliegt. Diese lamellaren Mesophasen sind besonders geeignet, sich an die Mucosa anzulagern.

- In Abhängigkeit vom Gehalts an Restlösemittel (Ethanol) oder Zusätzen geringer Mengen an reinen Kohlenwasserstoffen (z. B. Paraffin niedriger Viskosität) bzw. Triglyceriden mit niedriger Hydroxylzahl lässt sich diese Myelinbildung steuern bis
- 30 hin zu einem spontan emulgierenden Gelsystem ähnlich einer Bohrölemulsion.

Patentansprüche

1. Flächenflächenformige transmucosale pharmazeutische Darreichungsform, welche sich durch eine geringe Löslichkeit innerhalb der Mundhöhle und eine rasche und über einen längeren Zeitraum konstante Wirkstoffabgabe auszeichnet, dadurch gekennzeichnet, dass sie besteht aus einer festen Lösung des Wirkstoffes
 - a) in einer Phosphatidylcholinfraktion, worin die Fettsäurereste zu mindestens 90 % gesättigt sind, oder
 - b) in einer Mischung der unter a) näher bezeichneten Phosphatidylcholinfraktion mit einem Copolymer der Maleinsäure mit einem Alkylvinylether, und gegebenenfalls weiteren pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und Zusatzstoffen.
2. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie mindestens 80 Gew.-% der Phosphatidylcholinfraktion gemäß a) enthält.
3. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie Polyvinylpyrrolidon als Zusatzstoff enthält.
4. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff zur Behandlung des Missbrauchs von Suchtmitteln sowie der Abhängigkeit von diesen geeignet ist.
5. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff ein kondensiertes Indol-derivat und/oder dessen Säureadditionssalz darstellt.
6. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff 7-Azabicyclo(2.2.1)-heptan, 7-Azabicyclo(2.2.1)-hepten und/oder ein Derivat dieser Verbindung darstellt.

7. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff Ebibatidin und/oder ein Derivat diese Verbindung darstellt.

5 8. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff ein Benzyliden- und Cinnamyliden-Annabasiene oder ein Derivat dieser Verbindung darstellt.

10 9. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff aus der Gruppe der Verbindungen Mecamylamin, Hypericin, CP-52655 und Bupropion und/oder einem ihrer Derivate ausgewählt ist.